



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Espondilodiscite por *Coxiella burnetii*

João Miguel Rodrigues Borralho

Maio'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Espondilodiscite por *Coxiella burnetii*

João Miguel Rodrigues Borralho

Orientado por:

Dr.^a Sandra Sofia Fontes Bahia Braz

Maio'2018

Resumo

Coxiella burnetii é o agente etiológico da Febre Q, uma zoonose com distribuição quase global, que pode ser responsável tanto por manifestações agudas como crónicas. O fenótipo mais comum da Febre Q crónica é a endocardite e o envolvimento osteo-articular é bastante incomum. Descreve-se um caso de espondilodiscite por *Coxiella burnetii*.

Um doente do género masculino, com 82 anos de idade, apresentava quadro de paraparésia de predomínio distal com 3 anos de evolução e agravamento recente. Concomitantemente, referia lombalgia com irradiação para os membros inferiores, com cerca de 1 ano de evolução, e estava algaliado, desde há 7 meses, por retenção urinária. Não tinha antecedentes de cirurgia ortopédica e negava traumatismo da coluna. Não apresentava epidemiologia sugestiva de zoonose. Analiticamente destacavam-se velocidade de sedimentação elevada e aumento discreto da proteína C-reactiva. Os achados da tomografia computadorizada da coluna foram sugestivos de espondilodiscite de L2-L3. As hemoculturas foram negativas. Foi realizada biópsia do tecido discovertebral e os achados histopatológicos sugeriam inflamação granulomatosa. A pesquisa de microorganismos por método de cultura e histoquímica, no produto da biópsia, foi negativa. A serologia para *Coxiella burnetii* revelou títulos de anticorpos elevados (IgG anti-fase I 1/2048 e IgG anti-fase II 1/1024) sugestivos de infecção crónica. Assumiu-se o diagnóstico de Febre Q crónica e iniciou-se terapêutica com doxiciclina e hidroxicloroquina.

A espondilodiscite por *Coxiella burnetii* é uma entidade muito rara e o seu diagnóstico é dificultado pela inespecificidade da sintomatologia. Esta infecção deve ser equacionada nos casos de osteomielite crónica com evolução insidiosa, evidência histológica de inflamação granulomatosa e quando a pesquisa de microorganismos, incluindo micobactérias, é negativa. Os testes serológicos e a pesquisa do agente, por técnica de reacção em cadeia da polimerase, são métodos diagnósticos de referência.

Abstract

Coxiella burnetii is the etiologic agent of Q Fever, a zoonosis with a nearly global distribution, which can be responsible for both acute and chronic manifestations. Endocarditis is the most common phenotype of chronic Q Fever and osteoarticular involvement is quite unusual. We report a case of spondylodiscitis caused by *Coxiella burnetii*.

An 82 year-old-man presented at the hospital with distal paraparesis with 3-years evolution and recent worsening. He complained of lumbar pain that radiated to lower limbs, for about 1 year, and had a bladder catheter, for the last 7 months, due to urinary retention. He had no spine surgical or trauma history. There was no relevant epidemiological context suggestive of zoonosis. Blood tests showed elevated erythrocyte sedimentation rate and a discrete increase of C-reactive protein. Computer tomography scan of lumbar spine revealed L2-L3 spondylodiscitis. Blood cultures were negative. A peri-vertebral biopsy was performed and histopathological findings suggested granulomatous inflammation. No evidences of microorganisms were found by either culture or histochemistry method on biopsy specimen. Q Fever serology was positive (IgG anti-phase I 1/2048 and IgG anti-phase II 1/1024) and suggestive of chronic infection. Chronic Q Fever diagnosis was assumed and doxycycline and hydroxychloroquine were started.

Coxiella burnetii spondylodiscitis is a very rare entity and its diagnosis is very challenging by the lack of specificity of clinical manifestations. This infection should be considered in cases of chronic osteomyelitis with insidious evolution, histological evidence of granulomatous inflammation, and when the detection of microorganisms, including mycobacteria, is negative. Serological tests and polymerase chain reaction technique are diagnostic reference methods.

Palavras-chave

Febre Q; *Coxiella burnetii*; Espondilodiscite; Infecção osteo-articular; Infecção granulomatosa.

Q Fever; *Coxiella burnetii*; Spondylodiscitis; Osteoarticular infection; Granulomatous infection.

“O Trabalho Final expressa a opinião do autor e não
da FML”

Este trabalho está escrito nos termos do antigo acordo ortográfico.

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Palavras-chave	5
Introdução	8
Caso Clínico	11
Discussão e Conclusão	15
Agradecimentos	23
Bibliografia	24

Introdução

A Febre Q ou Febre “query” é uma zoonose causada por *Coxiella burnetii*, uma bactéria Gram negativa, intracelular obrigatória. Esta doença apresenta uma ampla distribuição mundial, tendo sido reportados casos em quase todo o globo, excepto na Nova Zelândia. ⁽¹⁾ Em Portugal, a Febre Q tem uma incidência média de 0,1 casos por 100 000 habitantes. ⁽²⁾ No entanto, admite-se que este valor esteja largamente subestimado, sendo a doença considerada endémica, sobretudo no Sul do país. ⁽²⁻⁴⁾ Como a notificação de casos não é obrigatória em todos os países e a marcha diagnóstica é, em alguns casos, difícil, não existem valores concretos da verdadeira incidência global.

Existe um vasto número de reservatórios desta bactéria no ambiente, desde mamíferos, a aves e artrópodes, como as carraças. Os principais vectores da doença para o ser humano são os animais de quinta, como o gado bovino, ovino e caprino ^(1, 5), e ainda os animais domésticos, como o cão e o gato. ⁽⁶⁻⁸⁾

A transmissão da bactéria para seres humanos é realizada por várias vias, sendo a via inalatória a mais frequente. *Coxiella burnetii* infecta sobretudo o útero e as glândulas mamárias dos animais e a transmissão dá-se mais frequentemente aquando da exposição a aerossóis, libertados a partir do fluido amniótico e da placenta no parto, ou por manipulação de tecidos de animais infectados. ⁽¹⁾ O consumo de leite e de produtos lácteos não pasteurizados também pode constituir uma via de infecção. A via percutânea, por picada de artrópodes, é extremamente importante na transmissão entre animais, contudo existe pouca evidência que os artrópodes tenham a capacidade de transmitir a doença ao ser humano. ^(1, 9) Apesar da sua raridade, já foram reportados casos de transmissão pessoa a pessoa na sequência de realização de parto e exame de necrópsia. ^(1, 10) Foi também descrita a transmissão vertical ⁽¹¹⁾ e ainda um caso de transmissão sexual. ⁽¹²⁾

A Febre Q é uma doença com um espectro clínico bastante vasto. Esta ocorre sobretudo em indivíduos do sexo masculino e, em especial, com idade superior a 15 anos. ⁽¹⁾ É possível distinguir-se duas formas de doença, a Febre Q aguda e a Febre Q

crónica, que se diferenciam pela duração da doença, apresentação clínica e achados serológicos.⁽¹³⁾

A infecção aguda é mais frequente nos indivíduos com factores de risco ocupacionais, como é o caso dos agricultores, veterinários, trabalhadores de matadouros e técnicos de laboratório, que podem estar em contacto com aerossóis e produtos biológicos contaminados. O período de incubação da doença é cerca de 20 dias, podendo ir dos 14 aos 39 dias⁽¹⁾, e as manifestações clínicas são muito variadas. A infecção é assintomática em 50-60% dos doentes^(11, 14, 15) e nos restantes pode manifestar-se por febre, o sinal mais comum e precoce⁽¹⁶⁾, pneumonia, hepatite e, mais raramente, miocardite, pericardite, e envolvimento neurológico.^(13, 17) Apenas 2% dos doentes com Febre Q aguda são internados.^(15, 18)

Em cerca de 1-5% dos casos, em doentes com condições predisponentes, a infecção por *Coxiella burnetii* pode tornar-se persistente, levando à Febre Q crónica.^(14, 15, 19) Os factores de risco para infecção crónica são variados, nomeadamente valvulopatia, próteses valvulares cardíacas, aneurismas vasculares e próteses vasculares e articulares. São também apontados como factores de risco, a imunossupressão, nomeadamente no contexto de doença oncológica sólida ou hematológica e de corticoterapia, a gravidez, patologias como a doença hepática crónica etanólica e a doença renal crónica, e o tabagismo.^(11, 14, 15, 20) A Febre Q crónica pode apresentar vários fenótipos clínicos e pode manifestar-se meses a anos após a infecção aguda.⁽⁵⁾ A endocardite infecciosa com hemoculturas negativas é o fenótipo clínico mais frequente, afectando cerca de 75% dos indivíduos, sendo fatal quando não se institui tratamento adequado.^(1, 21) Para além da endocardite, a infecção crónica por *Coxiella burnetii* pode ter outras manifestações, como infecções vasculares e osteo-articulares, hepatite e infecções pulmonares, por ordem decrescente de frequência.⁽²²⁾

A Febre Q crónica com envolvimento osteo-articular é rara, estando descritos na literatura, pelo que conseguimos apurar, apenas 69 casos.^(3, 5, 11, 13, 17, 19, 20, 22-49) A osteomielite, que inclui a espondilodiscite, por vezes complicada de abscessos paravertebrais, é a manifestação mais comum. Estão descritos ainda casos de infecções de próteses articulares, artrites, tenossinovites e bursites, por ordem decrescente de frequência. A evolução insidiosa do processo infeccioso, a inespecificidade da apresentação clínica – podendo manifestar-se por sinais inflamatórios frustrados – e o

facto de frequentemente não existir epidemiologia sugestiva, são responsáveis pelo sub-diagnóstico desta entidade. ⁽²²⁾

Este trabalho descreve um caso de espondilodiscite por *Coxiella burnetii*, visando ilustrar a complexidade diagnóstica desta patologia. A propósito do caso clínico faz-se uma revisão teórica do tema, em particular da Febre Q crónica com envolvimento osteo-articular, e discutem-se os métodos de diagnóstico e a abordagem terapêutica.

Caso Clínico

Doente do género masculino, 82 anos de idade, caucasiano, admitido no dia 24/03/2016, no Serviço de Medicina 2 do Hospital de Santa Maria, por quadro de paraparésia, lombalgia e retenção urinária.

Três anos antes do internamento o doente iniciou quadro de diminuição da força muscular nos membros inferiores. A diminuição da força era simétrica e de predomínio distal, instalou-se de forma insidiosa e teve um agravamento progressivo. O doente foi avaliado em consulta de Neurologia e realizou exames complementares de diagnóstico, nomeadamente electromiograma, que apresentava sinais de incipiente polineuropatia sensitivo-motora de predomínio desmielinizante, e tomografia computadorizada (TC) da coluna lombar. O estudo etiológico da polineuropatia foi inconclusivo. Foi administrada imunoglobulina endovenosa, mas sem melhoria.

Cerca de 1 ano antes do internamento o doente iniciou lombalgia intensa, com irradiação aos membros inferiores e que agravava com o decúbito, tendo notado agravamento e progressão proximal da diminuição da força muscular.

Em Agosto de 2015 teve episódio de retenção urinária aguda com necessidade de algaliação. A retenção urinária foi atribuída a patologia prostática e o doente foi medicado com antagonista dos receptores alfa 1 e inibidor da 5-alfa reductase. Posteriormente foi tentada desalgaliação, mas o doente teve novo episódio de retenção urinária pelo foi decidido manter algaliação permanente.

Negava outros sintomas e sinais, nomeadamente febre, sudorese, nomeadamente nocturna, ou perda ponderal.

O doente tinha os diagnósticos previamente conhecidos de diabetes *mellitus* tipo 2, diagnosticada cerca de 13 anos antes, doença renal crónica estadio 4 e patologia cardiovascular. Tinha igualmente diagnóstico de hipertensão arterial, com cerca de 20 anos de evolução, doença coronária submetida a cirurgia de revascularização, cardiopatia isquémica com compromisso grave da função sistólica do ventrículo esquerdo, que motivou implantação de um sistema de ressincronização cardíaca com cardioversor-desfibrilhador (CRT-D) e fibrilhação auricular permanente. Estava

medicado com insulina glargina, furosemida, losartan, carvedilol, amiodarona, acenocumarol, darbepoietina, ácido fólico e multivitamínicos.

Negava traumatismo da coluna vertebral e cirurgia ortopédica. Não tinha contexto epidemiológico relevante, nomeadamente contacto com animais de quinta ou consumo de leite ou produtos lácteos não pasteurizados. Nunca residiu em ambiente rural e não tinha animais domésticos.

À admissão, estava vígil, orientado na pessoa, no espaço e no tempo, e colaborante. Apirético (temperatura timpânica 36°C), eupneico, com 98% de saturação periférica de oxigénio (em ar ambiente), pressão arterial 147/68 mmHg e frequência cardíaca 79 bpm. À auscultação cardíaca os tons eram arrítmicos e não se auscultavam sopros. No exame neurológico destacavam-se diminuição simétrica da força muscular nos membros inferiores (força muscular grau 4 proximal e grau 3 distal), hipostesia dos membros inferiores e nível sensitivo L4-L5, reflexos osteotendinosos diminuídos nos membros inferiores e reflexos-cutâneos plantares em extensão bilateralmente. Sem outras alterações de relevo no exame objectivo.

Na avaliação laboratorial inicial destacavam-se: anemia (Hb: 11,2 g/dL) microcítica e hipocrómica, contagem leucocitária (4940/ μ L) normal, proteína C-reativa (3,1 mg/dL) ligeiramente elevada, velocidade de sedimentação eritrocitária (79 mm) elevada, retenção azotada (ureia: 142 mg/dL, creatinina: 3,0 mg/dL), ionograma e enzimas hepáticas dentro dos valores de referência.

Para melhor esclarecimento da etiologia do quadro neurológico foi realizada TC da coluna lombar que mostrou lesão com densidade de partes moles, a nível perivertebral face a L2 e L3, associando-se ligeira densificação da gordura epidural ântero-lateral direita ao nível de L2-L3. O espaço intersomático L2-L3 apresentava altura preservada, sendo de referir ligeira redução da densidade do disco intervertebral e sinais de erosão das plataformas somáticas adjacentes. Era referida ainda uma fractura da porção superior do corpo de L3. Os achados da TC eram, de acordo com os colegas de Neuro-Imagiologia, sugestivos de espondilodiscite. Foi sugerida avaliação das estruturas mielo-radiculares por ressonância magnética (RM), que não foi possível realizar devido à presença de CRT-D.

O exame microbiológico do sangue periférico, incluindo pesquisa de micobactérias, foi negativo. Os testes *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) – Quantiferon TB Gold® e Elispot® - também foram negativos.

Foi realizada biópsia, por via transpedicular L3 direita e guiada por TC, do corpo vertebral de L3 e do disco vertebral L2-L3. Os achados histopatológicos do tecido disco-vertebral foram sugestivos de processo inflamatório crónico, em parte granulomatoso e com células gigantes multinucleadas; o granuloma tinha necrose central de aspecto fibrinóide e não foram observados microorganismos por métodos histoquímicos. Os exames bacteriológico, em aerobiose e anaerobiose, e micológico do líquido aspirado e do tecido biopsado foram negativos, bem como a pesquisa de micobactérias em exame directo e cultural

Tendo em conta os achados da TC da coluna lombar e do exame histopatológico do tecido disco-vertebral, foi assumido o diagnóstico de espondilodiscite granulomatosa infecciosa e prosseguiu-se a investigação etiológica.

Para exclusão de brucelose, foram realizados vários exames analíticos: teste Rosa de Bengala, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) para *Brucella spp.*, teste de Huddleson e prova do mercaptoetanol. Todos os testes foram negativos, excepto o teste de Huddleson, que foi positivo, e a determinação de anticorpos (Ac) IgA anti-*Brucella*, por ELISA, que foi inconclusiva.

O teste *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) e os anticorpos anti-*Treponema pallidum* também foram negativos, bem como a serologia da arranhadela do gato.

A serologia da Febre Q foi positiva – anticorpos anti-*Coxiella burnetii* IgG fase I: 1/2048, IgG fase II: 1/1024; IgM fase I: 1/32; e IgM fase II: 1/16 – e sugestiva de infecção crónica. A pesquisa de *Coxiella burnetii*, por técnica de reacção em cadeia da polimerase (PCR), no sangue e no tecido biopsado, foi negativa.

Assumiu-se o diagnóstico definitivo de Febre Q crónica com manifestação clínica isolada de espondilodiscite. O estudo ecocardiográfico excluiu a presença de vegetações. Foi proposta terapêutica com doxiciclina e hidroxicloroquina que foi iniciada após avaliação em consulta de Oftalmologia.

A terapêutica foi bem tolerada, contudo o estado geral do doente agravou progressivamente nas semanas seguintes. Faleceu, cerca de 6 semanas após o início da terapêutica, na sequência de sépsis com ponto de partida em úlceras de pressão.

Tabela 1 – Resumo dos resultados dos exames complementares de diagnóstico

Exames complementares	Resultado
Biópsia guiada por TC lombar	Processo inflamatório granulomatoso
Exames microbiológicos do sangue periférico (incluindo pesquisa de micobactérias e fungos)	Negativos
Exame bacteriológico e micológico e pesquisa de micobactérias no tecido ósseo/disco vertebral e líquido aspirado	Negativos
IGRA	Negativo
Teste de Rosa de Bengala para <i>Brucella spp.</i>	Negativo
Teste de Huddleson	Positivo
Prova do mercaptoetanol	Negativo
ELISA - Ac anti- <i>Brucella</i> IgM, IgG e IgA	IgM e IgG negativos e IgA inconclusivo
Ac anti-VIH 1 e 2	Negativos
VDRL e Ac anti- <i>Treponema pallidum</i>	Negativos
Serologia de doença da arranhadela do gato	Negativa
Serologia de <i>Coxiella burnetii</i>	Ac IgG fase I: 1/2048; Ac IgG fase II: 1/1024; Ac IgM fase I 1/32; Ac IgM fase II: 1/16
PCR <i>Coxiella burnetii</i> (sangue e disco vertebral/osso)	Negativa
Ecocardiograma	Sem imagens sugestivas de vegetações

Discussão e Conclusão

A Febre Q é uma doença com um espectro clínico muito vasto, que inclui manifestações agudas e crónicas. A Febre Q aguda tem uma evolução benigna, geralmente auto-limitada, e bom prognóstico e a Febre Q crónica é, habitualmente, uma infecção localizada, com evolução grave e potencialmente fatal quando não é adequadamente tratada.

Apenas cerca de metade dos doentes com infecção aguda têm sintomas e nestes a doença pode ter expressões clínicas muito diferentes. Existem várias teorias, ainda não totalmente consensuais, acerca das razões das diferenças de fenótipo clínico entre indivíduos. Crê-se que factores relativos ao próprio indivíduo e à estirpe do agente infeccioso, a via de transmissão e tamanho do inóculo possam ser determinantes para a expressão clínica. ^(1, 11, 27)

Na Febre Q aguda, as duas entidades clínicas mais frequentes são a pneumonia e a hepatite, variando de frequência de acordo com as áreas geográficas. Constatou-se que os indivíduos com envolvimento pulmonar são, em geral, mais velhos, apresentam maior grau de imunossupressão e mais comorbilidades. Os doentes com hepatite apresentam uma média de idades mais baixa, menor grau de imunossupressão, menos comorbilidades e mais sintomas constitucionais, como febre, cefaleias e mialgias. ⁽¹¹⁾ Têm também, com mais frequência, trombocitopenia e velocidade de sedimentação eritrocitária mais elevada. ⁽¹¹⁾

A via de transmissão e a quantidade de inóculo também parecem ter relevância. A via inalatória está muito associada a pneumonia e a via digestiva a hepatite. A miocardite está associada a grandes quantidades de inóculo. ⁽¹⁾

Nas manifestações de Febre Q crónica, os factores individuais parecem desempenhar um papel importante, já que nem todos os doentes com Febre Q aguda progridem para infecção crónica. Alguns factores como gravidez, presença de material protésico, valvulopatias, aneurismas vasculares, cancro ou cirrose hepática parecem ser determinantes para a persistência ou cronicidade da infecção. A endocardite desenvolve-se, quase exclusivamente, em doentes com valvulopatias subjacentes ou próteses vasculares. Já as infecções osteo-articulares ocorrem, muitas vezes, em doentes

com antecedentes cirúrgicos ortopédicos, como é o caso da maioria dos casos relatados de tenossinovite e osteoartrite. Existem também vários casos descritos de osteomielite e espondilodiscite em que a infecção ocorre por contiguidade a um foco infeccioso, em especial em doentes com aneurismas ou próteses vasculares. Para além disso, a diabetes, doenças oncológicas e outras causas de imunossupressão, radioterapia, alcoolismo e tabagismo também já foram associados a este tipo de manifestação. Contudo, já foram relatados casos de infecção osteo-articular em doentes sem antecedentes pessoais ou factores de risco relevantes, pelo que factores relativos ao agente etiológico e a via de transmissão também são relevantes. ^(11, 27)

Relativamente aos factores relacionados com o agente infeccioso, verificou-se, em estudos em animais, que estirpes diferentes de *Coxiella burnetii* podem apresentar diferentes tipos de virulência. Apesar dos modelos animais com roedores não serem ideais, devido à baixa susceptibilidade à Febre Q, verificou-se, num estudo, que a estirpe *Nine Mile* era a mais agressiva e que a estirpe *Priscilla* era responsável por uma infecção mais indolente e arrastada. ⁽²⁷⁾ Estas estirpes distinguem-se pelo ácido lipopolissacárido (LPS), pela capacidade de adesão e de produção de citocinas, entre outras características. Porém, em estudos clínicos, não foi comprovado que a estirpe *Priscilla* esteja associada a uma maior probabilidade de infecção crónica. ⁽²⁷⁾

A Febre Q crónica com envolvimento osteo-articular é uma entidade rara e, à semelhança da endocardite por *Coxiella burnetii*, provavelmente subestimada. As manifestações clínicas, frequentemente frustres e inespecíficas, e a evolução insidiosa contribuem para a dificuldade e consequente atraso do diagnóstico. O número de casos diagnosticados depende também do índice de suspeição clínico e epidemiológico, bem como do alerta para a possibilidade desta infecção. A divulgação de casos de Febre Q crónica com apresentação clínica incomum e os novos métodos de diagnóstico da infecção vieram permitir o reconhecimento das manifestações mais raras desta doença. No caso de uma osteomielite crónica com achados histopatológicos consistentes com inflamação granulomatosa e exames microbiológicos negativos, em particular a pesquisa de micobactérias, deve suspeitar-se de Febre Q. Os testes serológicos, a pesquisa da bactéria no sangue e nos tecidos e fluidos infectados, por técnica de PCR específica, e a cultura em células permitem confirmar o diagnóstico. ^(1, 15)

Na revisão da literatura identificámos 69 casos de infecção osteo-articular crónica por *Coxiella burnetti*.^(3, 5, 11, 13, 17, 19, 20, 22-49) A osteomielite, contando com 48 casos, é a manifestação mais comum. Destes, há que destacar 36 casos de envolvimento vertebral, sendo que a espondilodiscite isolada é descrita apenas em 9 casos e os restantes estão enquadrados em casos de osteomielite multifocal e infecções vasculares com extensão óssea. Estão ainda descritos 14 casos de osteo-artrite, 4 casos de tenossinovite e 3 casos de bursite. A infecção osteo-articular está geralmente associada à presença de próteses articulares ou de feridas abertas e, no caso da espondilodiscite, esta pode ocorrer por contiguidade a uma infecção de um aneurisma ou prótese vascular.^(24, 25)

As infecções da coluna vertebral podem ser classificadas, do ponto de vista etiológico, em piogénicas, granulomatosas (maioritariamente tuberculosas, brucélicas e fúngicas) e parasitárias. A espondilodiscite é um termo que se refere ao envolvimento inflamatório, de origem infecciosa, da vértebra (espondilite) e do disco intervertebral (discite), correspondendo a um tipo de osteomielite. O diagnóstico é, muitas vezes, difícil e tardio devido à sua raridade, início insidioso e à elevada frequência de alguns sintomas inespecíficos, nomeadamente raquialgias, na população em geral.⁽⁵⁰⁾

A espondilodiscite infecciosa pode ser causada por múltiplos agentes etiológicos. O microorganismo mais frequentemente isolado é o *Staphylococcus aureus*, sendo o agente microbiano responsável por cerca de 50% das espondilodiscites não-tuberculosas.^(50, 51) Bactérias da família das Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* coagulase negativo, *Streptococcus spp.* e bactérias anaeróbias são também agentes de espondilodiscite piogénica.⁽⁵²⁾ *Mycobacterium tuberculosis* é o principal agente das espondilodiscites não piogénicas.^(26, 50) A espondilodiscite fúngica é uma entidade rara e está associada a imunodepressão (corticoterapia, neutropenia e doenças granulomatosas crónicas).⁽⁵⁰⁾ Devido a esta multiplicidade de agentes microbianos, o diagnóstico etiológico é, muitas vezes, moroso e infrutífero.⁽⁵¹⁾

Os sintomas de espondilodiscite não são específicos desta doença. As dores cervicais ou lombares, dependendo do segmento vertebral envolvido, são bastante comuns. No entanto cerca de 15% dos doentes não referem dor e esta pode ser radicular, irradiando para o tórax e abdómen. A dor constante que agrava no período nocturno constitui um sinal de alerta. Além da dor, cerca de 50% dos doentes apresentam febre,

sendo esta menos comum nas espondilodiscites tuberculosas. Os défices neurológicos, incluindo parésia ou paralisia dos membros, alterações da sensibilidade e a disfunção autonómica com perda de controlo dos esfíncteres, estão presentes em cerca de um terço dos casos e resultam da compressão dos nervos e medula espinhal. ^(50, 53) O exame imagiológico de eleição para o diagnóstico de espondilodiscite é a ressonância magnética (RM) ^(50, 53), seguida da tomografia computadorizada.

O caso do doente aqui descrito apresenta características comuns às dos restantes casos de espondilodiscite. A dor lombar intensa, que agravava com o decúbito e irradiava para os membros inferiores, e a retenção urinária constituíram os sinais de alerta para a investigação desta entidade. O agravamento da parésia dos membros inferiores não foi valorizado, pelo próprio doente, pelo facto de existir um diagnóstico prévio de polineuropatia periférica. Os achados histopatológicos do tecido discovertebral mostravam um processo granulomatoso e a serologia da Febre Q era sugestiva de infecção crónica. A maior parte dos casos de Febre Q está associada à exposição a animais infectados ou à ingestão de leite ou de produtos lácteos não pasteurizados. Contudo, foram reportados vários casos de Febre Q sem história epidemiológica sugestiva. ⁽¹⁵⁾ É também este o caso do doente aqui apresentado, que nunca residiu em meio rural, não tinha animais domésticos nem contacto com animais de quinta. A transmissão por via inalatória não pode ser excluída, uma vez que a *Coxiella burnetii* pode ser transportada pelo vento e numa proporção significativa de casos reportados não existia contacto directo com animais. ⁽⁵⁴⁾ O envolvimento da coluna lombar, a evolução insidiosa e arrastada no tempo, a ausência de febre e de elevação significativa dos parâmetros inflamatórios são características comuns à maioria dos casos de espondilodiscite por *Coxiella burnetii* descritos na literatura.

A Febre Q não foi o único diagnóstico equacionado. A brucelose, a sífilis e a doença da arranhadela do gato também causam processos inflamatórios granulomatosos. A brucelose é uma zoonose provocada por cocobacilos do género *Brucella*, mais prevalente em homens, especialmente os que estão expostos a gado, e o envolvimento da coluna vertebral ocorre em 2-65% dos casos. ⁽⁵⁵⁾ O diagnóstico pode ser feito por serologia, como o teste de Rosa de Bengala, teste de Huddleson, ELISA e teste do mercaptoetanol. ⁽⁵⁶⁾ Neste caso, todos estes testes foram negativos, excepto o teste de Huddleson que foi positivo, no entanto, devido à maior sensibilidade e especificidade

do método ELISA ⁽⁵⁷⁾, a hipótese de brucelose foi excluída. Já foram reportados na literatura casos de envolvimento vertebral por *Treponema pallidum* ⁽⁵⁸⁾, no entanto o teste não treponémico VDRL excluiu a hipótese de sífilis. Apesar de muito raros, também já foram descritos casos de envolvimento ósseo na doença da arranhadela do gato, causada por bactérias do género *Bartonella*. ⁽⁶⁰⁾ Neste caso, a serologia também foi negativa.

Na suspeita de Febre Q, a serologia é a primeira técnica de diagnóstico que deve ser utilizada. Para realizar o diagnóstico serológico de Febre Q, há que ter em conta uma característica da *Coxiella burnetii* chamada fenómeno de variação da fase. A variação consiste na capacidade que esta bactéria tem em variar os seus antígenos de superfície. A fase I é a forma infecciosa, metabolicamente activa, isolada a partir de animais infectados e a fase II é a forma isolada através de subculturas. ⁽⁶⁰⁾ Paradoxalmente, os anticorpos encontrados em animais e humanos com infecção aguda são sobretudo dirigidos aos antígenos de fase II e durante a infecção crónica, os anticorpos anti-antígenos de fase I são superiores ou iguais aos antígenos anti-fase II. ^(11, 27, 60) O valor do *cut-off* para um teste serológico positivo pode variar entre países, consoante a sua prevalência. Em geral, um título de anticorpos IgG anti-fase I, determinado por técnica de imunofluorescência indirecta, superior ou igual a 1/800 é considerado o valor *cut-off* para o diagnóstico de Febre Q crónica com um valor preditivo positivo de 98%. ⁽¹⁵⁾

Apesar de ser considerado o método de diagnóstico de referência, a serologia da Febre Q não tem sensibilidade nem especificidade de 100%. Foram reportados, pelo menos, 4 casos de doentes com endocardite, confirmada por exame histológico e técnica de PCR específica, que apresentavam títulos de anticorpos IgG anti-fase I de 1/400. ⁽²³⁾

Os testes serológicos dão uma evidência indirecta da infecção e, especialmente durante a fase final da infecção aguda, podem não estar elevados. Os avanços das técnicas de diagnóstico, em particular dos métodos baseados na técnica de PCR, permitiram identificar a presença da bactéria no sangue e nos tecidos, mesmo em casos de doentes com serologia negativa. A sensibilidade da PCR depende do tipo (soro, tecido ou líquido infectados) e da qualidade da amostra e da técnica usada, como foi demonstrado em vários estudos. ⁽²⁷⁾ Um estudo realizado na Suíça, ao longo de 7 anos, em doentes com endocardite, revelou uma sensibilidade de 69% nas amostras de sangue e de 88% no tecido valvular. ^(27, 61) Apesar de não existirem estudos que avaliem a

sensibilidade da técnica de PCR no osso e no tecido do disco vertebral, presume-se que esta seja mais elevada que a da PCR sérica, pois no sangue periférico podem existir inibidores da reacção e o ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano pode ser escasso. ⁽⁶²⁾ Portanto, uma PCR positiva confirma o diagnóstico, mas uma PCR negativa é inconclusiva. ⁽³⁸⁾ A combinação da serologia com a PCR específica permitirá um diagnóstico mais precoce da Febre Q. ^(27, 62 – 64)

A cultura de *Coxiella burnetii* é menos acessível, pois é uma bactéria intracelular e é necessário um laboratório com nível 3 de biossegurança para manipular as amostras. ^(27, 63)

Eldin *et al* propuseram critérios de diagnóstico para a infecção osteo-articular não-protésica. ⁽²⁷⁾ Estes critérios são divididos em três grupos: critérios definitivos – crescimento bacteriano em cultura, documentação da presença de *Coxiella burnetii* no tecido (osso ou sinovial) ou no aspirado de líquido sinovial, por técnica de PCR ou imunohistoquímica; critérios *major* – cultura ou PCR sérica positiva, serologia positiva com anticorpos IgG anti-fase I $\geq 1/800$, ou evidência de envolvimento ósseo ou articular; e critérios *minor* – titulação de anticorpos IgG anti-fase I entre 1/400 e 1/800, temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou monoartralgia/poliartralgia. ⁽²⁷⁾ O diagnóstico definitivo é feito através da identificação de 1 critério definitivo, 2 critérios *major* ou 1 critério *major* microbiológico (PCR sérica positiva ou cultura positiva) e 3 *minor*. O diagnóstico não é definitivo, mas possível, quando apenas se identifica 1 critério *major* e 2 *minor* ou 3 critérios *minor*. ⁽²⁷⁾

Neste caso clínico, foram identificados 2 critérios *major* (anticorpos IgG anti-fase I $\geq 1/800$, evidência de espondilodiscite por TC) estabelecendo-se o diagnóstico definitivo de espondilodiscite por *Coxiella burnetii*. A pesquisa da *Coxiella burnetii* no sangue e no tecido, por técnica de PCR específica, foi negativa. Contudo, este resultado não exclui o diagnóstico de infecção por *Coxiella burnetii*. A sensibilidade da PCR varia, como já foi referido, de acordo com o tipo e qualidade da amostra. A presença de granulomas nos tecidos infectados traduz uma resposta celular imune adequada do hospedeiro contra o microorganismo. ^(19, 23) Esta resposta imunitária pode reduzir o número de bactérias nos tecidos impossibilitando a sua identificação por técnica de imunohistoquímica ou de PCR.

Após a confirmação do diagnóstico de Febre Q crônica, a escolha do tratamento apropriado é essencial visto que a taxa de mortalidade em doentes não tratados pode ser superior a 60%. ⁽⁶³⁾ A *Coxiella burnetii* é uma bactéria intracelular obrigatória e os testes de susceptibilidade aos antimicrobianos são realizados apenas em laboratórios de referência. A antibioterapia não é, por isso, habitualmente, orientada por antibiograma. Por outro lado, a doença é muito insidiosa e com uma evolução muito prolongada pelo que requer antibioterapia por um período longo. O esquema terapêutico habitualmente utilizado, em particular nos casos de endocardite, consiste na associação de doxiciclina e hidroxicloroquina durante 18 a 36 meses, dependendo da evolução serológica. A diminuição de mais de dois títulos de diluição após um ano de tratamento é considerada uma evolução favorável. ⁽²⁹⁾

Existem poucos dados acerca de estratégias terapêuticas específicas para infecções osteo-articulares. Apesar de não ser consensual, habitualmente é utilizada a combinação de antibioterapia, por períodos não inferiores a 18 meses, com eventual desbridamento cirúrgico ou drenagem de abscessos, se necessário. Os fármacos mais utilizados são a doxiciclina e a hidroxicloroquina. A hidroxicloroquina é utilizada por ter a capacidade de alcalinizar o fagolisossoma, restaurando assim a acção bactericida da doxiciclina. ⁽¹⁹⁾ Por outro lado, a duração da terapêutica deve ser prolongada, por um período de pelo menos 18 meses, para evitar a recorrência da infecção. ⁽²⁹⁾ Nos casos de evolução clínica e/ou serológica desfavorável, sob doxiciclina e hidroxicloroquina, pode estar indicada a associação de rifampicina, fluoroquinolona ou trimetoprim-sulfametoxazol. ^(19, 23, 38) Estes fármacos são escolhidos pela sua capacidade de penetração óssea.

A remissão pode ser longa e o acompanhamento dos doentes deve ser realizado através da avaliação clínica e de serologia seriada. A cura é definida por títulos de anticorpos IgG anti-fase I inferiores a 1/400 e títulos de anticorpos IgA anti-fase I normais. ⁽²⁹⁾ Quando estes títulos são atingidos a terapêutica pode ser suspensa.

O diagnóstico da Febre Q com expressão osteo-articular é desafiante. No caso clínico reportado, a espondilodiscite constituiu, à semelhança de outros casos descritos na literatura, expressão clínica isolada de infecção por *Coxiella burnetii*. Pelo que conseguimos apurar na revisão da literatura, descrevemos o 70º caso de infecção osteo-

articular por *Coxiella burnetii*, sendo apenas o 10º caso de espondilodiscite isolada. (3, 5, 11, 13, 17, 19, 20, 22-49)

O diagnóstico de Febre Q, em especial com envolvimento osteo-articular, é complexo devido à elevada variabilidade clínica e mimetismo de outras patologias mais frequentes. Pretende-se, com a divulgação deste caso, ilustrar a importância de equacionar este diagnóstico num caso de espondilodiscite granulomatosa, em particular, quando os exames microbiológicos e as serologias dos agentes etiológicos mais comuns são negativos. A ausência de contexto epidemiológico não deve excluir a possibilidade de infecção por *Coxiella burnetii*. A correcta identificação do agente etiológico é fundamental para o tratamento dirigido e melhoria do prognóstico. É também muito importante declarar e descrever melhor os casos de infecções por esta bactéria e alertar para esta hipótese diagnóstica, pois é provável que, apesar de ser uma doença de notificação obrigatória em Portugal, ainda seja sub-diagnosticada.

Agradecimentos

O trabalho final de mestrado representa um marco importantíssimo na carreira académica de todos alunos, e eu não sou exceção.

Ao longo destes seis anos de curso, deparei-me com muitas alegrias e dificuldades, mas sem as pedras no caminho, a viagem teria sido muito menos interessante. Por estas razões e muitas mais, agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa por me ter proporcionado seis anos brilhantes que irei levar na memória para o resto da minha vida.

Agradeço à Dr.^a Carla Santos, do Serviço de Infecçãoologia do HSM, o seu contributo para o diagnóstico.

Quero agradecer à Dr.^a Sandra Braz por toda a ajuda e apoio no desenvolvimento deste trabalho, bem como pela dedicação e conselhos para o futuro.

Agradeço ao Dr. Fábio Cota Medeiros por me ter apresentado a um mundo de Microbiologia e Infecçãoologia que aprendi a gostar, e pelo exemplo que se mostrou ser.

Agradeço à minha família, em especial à minha mãe, pai e irmã, por me darem as bases, segurança e apoio que eu necessitava durante esta jornada. Um obrigado nunca será suficiente.

Tenho também que agradecer à família que escolhi, os meus amigos, quer os do Montijo, quer os que conheci na faculdade. Vocês são demasiados para enumerar, mas os importantes sabem quem são. Obrigado por todas as gargalhadas, saídas, momentos de estudo, paciência, companheirismo e, sobretudo, amizade. Sem vocês, isto não teria metade da piada.

“O fim de uma viagem é apenas o começo de outra” – José Saramago

Bibliografia

1. Angelakis, E., Raoult, D. (2010) Q Fever. *Veterinary Microbiology* 140: 297-309.
2. Santos, A.S. Febre Q. In: Doenças associadas a artrópodes vectores e roedores. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: Nuncio, M.S.; Alves, M.J. – Lisboa, 2014.
3. Costa, B., Morais, A., Santos, A., Tavares, D., Seves, G., Gouveia, C. (2015) Q Fever Chronic Osteomyelitis in Two Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volume 34, Number 11.
4. Santos, A., Tilburg, J., Botelho, A., Barahona, M., Nuncio, M., Nabuurs-Franssen, M., Klassen, C. (2012) Genotypic diversity of clinical *Coxiella burnetii* isolates from Portugal based on MST and MLVA typing. *International Journal of Medical Microbiology* 302 253-256.
5. O'Donnell, M. E., Manshani, N., McCaughey, C., Soong, C., and Lee, B. (2007) *Coxiella burnetii* infection of an aortic graft with multiple vertebral body erosion. *Journal of Vascular Surgery* 45:399-403.
6. Pinsky, R.L., Fishbein, D.B., Greene, C.R., Gensheimer, K.F. (1991) An outbreak of cat-associated Q fever in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 1991; 164:202-4.
7. Buhariwalla, F., Cann, B. e Marrie, T. J. (1996) A Dog-Related Outbreak of Q Fever. *Clinical Infectious Diseases* October 1996 23:753-755.
8. Marrie, T. J., Durant, H., Williams, J. C., Mintz, E., Waag, D. M. (1988) Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. *Journal of Infectious Diseases* 1988 July; 158(1):101-8.
9. Duron, O., Sidi-Boumedine, K., Rousset, E., Moutailler, S., Jourdain, E. (2015) The Importance of Ticks in Q Fever Transmission: What Has (and Has Not) Been Demonstrated?. *Trends in Parasitology*; 31:536-52.
10. Raoult, D., Stein, A., (1994) Q Fever during pregnancy – a risk for women, fetuses, and obstetricians. *The New England Journal of Medicine* Vol. 330 No. 5.

11. Raoult, D., Tissot-Dupont, H., Foucault, C., Gouvernet, J., Fournier, P. E., Bernit, E., Stein, A., Nesri, M., Harle, J. R. and Weiller, P. J. (2000) Q Fever 1985-1998 Clinical and Epidemiologic Features of 1,383 Infections. *Medicine* 79: 109-23.
12. Millazzo, A., Hall, R., Storm, P. A., Harris, R. J., Winslow, W., and Marmion, B. P. (2001) Sexually Transmitted Q Fever. *Clinical Infectious Diseases Oxford Journals* 2001 33:399-402.
13. Tande, A. J., Cunningham, S. A., Raoult, D., Sim, F. H., Berbari, E. F., Patel, R. (2013) A Case of Q Fever Prosthetic Joint Infection and Description of an Assay for Detection of *Coxiella burnetii*. *Journal of Clinical Microbiology*: 66-69.
14. Fenollar, F., Fournier, P., Carrieri, M., Habib, G., Messana, T. e Raoult, D. (2001) Risk Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases* 2001:33 – 312-316.
15. Maurin, M. e Raoult, D. (1999) Q Fever. *Clinical Microbiology Reviews*, October 1999, Vol. 12, No. 4; p:518-553.
16. Million, M., Thuny, F., Bardin, N., Angelakis, E., Edouard, S., Bessis, S., Guimard, T., Weitten, T., Martin-Barbaz, F., Texereau, M., Ayouz, K., Protopopescu, C., Carrieri, P., Habib, G., Raoult, D. (2015) Antiphospholipidic antibody syndrome with valvular infections in acute Q fever. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University.
17. Raoult, D., Bollini, G., Gallais, H. (1989) Osteoarticular Infection Due to *Coxiella burnetii*. *The Journal of Infectious Diseases* Vol. 159, No. 6.
18. Dupuis, G., Péter, O., Pedroni, D., Petite, J. (1985) Clinical aspects observed during na epidemic of 415 cases of Q fever. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1985 Jun 15;115(24):814-8.
19. Acquacalda, E., Montaudie, H., Laffont, C., Fournier, P. E., Pulcini, C. (2011) A case of multifocal chronic Q fever osteomyelitis. *Infection* 39:167-169.
20. Stokes, W., Janvier, J., Vaughan, S. (2016) Chronic Q Fever in Alberta: A Case of *Coxiella burnetii* Mycotic Aneurysm and Concomitant Vertebral Osteomyelitis. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*.

21. Deyell, M., Chiu, B., Ross, D., Alvarez, N. (2006) Q fever endocarditis: A case report and review of the literature. *Canadian Journal of Cardiology* 2006; 22(9):781-785.
22. Angelakis, E., et al (2016). Sternoclavicular joint infection caused by *Coxiella burnetii*: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 10:139.
23. Landais, C., Fenollar, F., Constanti, A., Cazorla, C., Guilyardi, C., Lepidi, H., Stein, A., Rolain, J. M., Raoult, D. (2007) Q Fever osteoarticular infection: four new cases and a review of the literature. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 26:341-347.
24. Piquet, P., Raoult, D., Tranier, P., Mercier, C. (1994) *Coxiella burnetii* infection of pseudoaneurysm of an aortic bypass graft with contiguous vertebral osteomyelitis. *Journal of Vascular Surgery* 1994; 19:165-8.
25. Fournier, P., Casalta, J., Piquet, P., Tournigand, P., Branchereau, A., Raoult, D. (1998) *Coxiella burnetii* Infection of Aneurysms or Vascular Grafts: Report of Seven Cases and Review. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26:116-21.
26. Garron, E., Viehweger, E., Launay, F., Guillaume, J. M., Jouve, J. L., Bollini, G. (2002) Nontuberculous Spondylodiscitis in Children. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 22:321-328.
27. Eldin, C., Mélenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S., Mege, J., Maurin, M., Raoult, D. (2017) From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clinical Microbiology Reviews*.
28. Britton, P., Macartney, K., Arbuckle, S., Little, D. and Kesson, A. (2014) A Rare Case of Q Fever Osteomyelitis in a Child From Regional Australia. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Vol 4, No 3, pp. e28-e31.
29. Merhej, V., Tattevin, P., Revest, M., Le Touvet, B., Raoult, D. (2012) Q fever osteomyelitis: A case report and literature review. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 35 169-172.
30. Cottalorda, J., Jouve, J. L., Bollini, G., Touzet, P., Poujol, A., Kelberine, F. and Raoult, D. (1995) Osteoarticular Infection due to *Coxiella burnetii* in Children. *Journal of Pediatric Orthopaedics, Part B* 4:219-221.
31. Angelakis, E., Edouard, S., Lafranchi, M., Pham, T., Laffourge, P., Raoult, D. (2014) Emergence of Q Fever Arthritis in France. *Journal of Clinical Microbiology*: 1064-1067.

32. Nourse, C., Allworth, A., Jones, A., Horvath, R., McComack, J., Bartlett, J., Hayes, D., Robson, J. (2004) Three Cases of Q Fever Osteomyelitis in Children and a Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39:e61-6.
33. Khatami, A., Sparks, R., Marais, B. (2015) A Case of Pediatric Q Fever Osteomyelitis Managed Without Antibiotics. *American Academy of Pediatrics* Volume 136, number 6.
34. Neth, O., Falcon, D., Peromingo, E., Camacho, M., Rodriguez-Gallego, C., Obando, I. (2011) Successful management of chronic multifocal Q fever osteomyelitis with adjuvante interferon-gamma therapy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, Volume 30, Number 9, September 2011.
35. Bayard, C., Dumoulin, A., Ikenberg, K., Gunthard, H. (2015) Subacute, tetracycline-responsive, granulomatous osteomyelitis in an adult man, consistent with Q fever infection. *British Medical Journal Case Reports* 2015.
36. Costa, P., Brigatte, M., Greco, D. (2006) Questing One Brazilian Query: Reporting 16 cases of Q Fever from Minas Gerais, Brazil. *Revista Instituto Medicina Tropical de São Paulo* 48(1):5-9.
37. Million, M., Belleveque, L., Labussiere, A., Dekel, M., Ferry, T., Deroche, P., Socolovschi, C., Camilleri, S., Raoult, D. (2014) Culture-Negative Prosthetic Joint Arthritis related to *Coxiella burnetii*. *The American Journal of Medicine*.
38. Meriglier, E., Sunder, S., Elsendoorn, A., Canoui, E., Rammaert, B., Million, M., Raoult, D., Roblot, F. (2018) Osteoarticular manifestations of Q fever: a case series and literature review. *Clinical Microbiology and Infection*.
39. Virk, A., Mahmood, M., Kalra, M., Bower, T., Osmon, D., Berbari, E., Raoult, D. (2017) *Coxiella burnetii* Multilevel Disk Space Infection, Epidural Abscess, and Vertebral Osteomyelitis Secondary to Contiguous Spread From Infected Abdominal Aortic Aneurysm or Graft: Report of 14 Cases Acquired in the US and Review of the Literature. *Open Forum Infectious Diseases*. Review Article.
40. Leahey, P., Tahan, S., Kasper, E., Albrecht, M. (2015) Chronic Q-Fever (*Coxiella burnetii*) Causing Abdominal Aortic Aneurysm and Lumbar Osteomyelitis: A Case Report. *Open Forum Infectious Diseases*. Brief Report.
41. Michel, M., Cesini, J., Michon, J., Dargere, S., Vergnaud, M., Marcelli, C. (2016) Vertebral fractures and abdominal aortic aneurysm revealing Q fever. *Joint Bone Spine* 2016; 83:241-2.

42. Jérémie, J., Cochenne, F., Raux, M., Allaire, E., Desgranges, P., Becquemin, J. (2016) Treatment of an abdominal aortic aneurysm infected by *Coxiella burnetii* using a cryopreserved allograft. *Annals of Vascular Surgery* 2016 33:227, e9-227,e12.
43. Galy, A., Decousser, J., El-Anbassi, S., Nebbad, B., Belzunce, C., Cochenne, F., Deforges, L., Lepeule, R. (2016) Psoas abscess and chronic Q fever: a contiguous or hematogenous complication? A case report and literature review. *Infectious Diseases* 2016; 48:626-31.
44. Heldenberg, E., Rabin, I., Peer, A., Karplus, R., Bass, A. (2015) A Creative Approach to Mycotic Abdominal Aortic Aneurysm Secondary to *Coxiella burnetii* Infection. *The Israel Medical Association Journal* Volume 17 June 2015 385-386.
45. Aerts, P., van Zitteren, M., van Kasteren, M., Buiting, A., Heyligers, J., Vriens, P. (2013) *Journal of Vascular Surgery* Volume 57, Number 1; 57:234-7.
46. Breton, G., Yahiaoui, Y., Deforges, L., Lebrun, A., Michel, M., Godeau, B. (2007) Psoas abscess: An unusual manifestation of Q fever. *European Journal of Internal Medicine* 18 2007 66-68.
47. Botelho-Neves, E., Fournier, P., Richet, H., Fenollar, F., Lepidi, H., Foucault, C., Branchereau, A., Piquet, P., Maurin, M., Raoult, D. (2007) *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 26:635-640.
48. Eldin, C., Melenotte, C., Million, M., Cammilleri, S., Sotto, A., Elsendoorn, A., Thuny, F., Lepidi, H., Roblot, F., Weitten, T., Assaad S., Bouaziz, A., Chapuzet, C., Gras, G., Labussiere, A., Landais, C., Longuet, C., Masseur, A., Mundler, O., Raoult, D. (2016) ¹⁸F-FDG PET/CT as a central tool in the shift from chronic Q fever to *Coxiella burnetii* persistent focalized infection. A consecutive case series. *Medicine* 95:34.
49. Merhej, V., Cammilleri, S., Piquet, P., Casalta, J., Raoult, D. (2012) Relevance of the positron emission tomography in the diagnosis of vascular graft infection with *Coxiella burnetii*. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 35 2012 45-49.
50. Gouliouris, T., Aliyu, S. H., and Brown, N. M. (2010) Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; 65 Suppl 3: iii11-24.

51. Batún-Garrudo, J., Salas-Magaña, M., García-Padrón, O., Valencia-Serrano, N. (2017) Two cases of tuberculous spondylodiscitis: a rare manifestation of extrapulmonary tuberculosis. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, Vol 7, No 1, February 2017;7(1):132-137.
52. Faria, R., Borges, C., Carrondo, H., Banza, M. (2011) Espondilodiscite Que Etiologia? *Acta Médica Portuguesa* 2011;24: 1059-1064.
53. Sánchez, P. (2016) *Espondilodiscitis*. Elsevier España.
54. Tissot-Dupont, H., Torres, S., Nezri, M., Raoult, D. (1999) Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *American Journal of Epidemiology* 1999 July 1;150(1):67-74.
55. Tali, E., Koc, A., Oner, A. (2015) Spinal Brucellosis. *Neuroimaging Clinics in North America Journal* 25 (2015) 233-245.
56. Pabuccuoglu, O., Ecemis, T., El, S., Coskun, A., Akcali, S., and Sandilag, T. (2011) Evaluation of Serological Tests for Diagnostic of Brucellosis. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 64, 272-276, 2011.
57. Pessegueiro, P., Barata, C., Correia, J. (2003) Brucelose – uma revisão sistematizada. *Medicina Interna* Vol. 10, N. 2, 2003.
58. Salem, K., Majeed, H., Bommireddy, R., Klezl, Z. (2013) Tertiary Syphilis in the Cervical Spine: A Case Report and Review of the Literature. *Global Spine Journal* 2013; 3:41-46.
59. Lafenetre, M., Herbigneaux, R., Michoud, M., Descours, G., Debillon, T. (2015) À propos d'un cas d'ostéomyélite de la maladie des griffes du chat. *Archives de Pédiatrie* Volume 23, Issue 2, Pages 188-191.
60. Raoult, D., Marrie, T. J., Mege, J. L. (2005) Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet Infectious Diseases* 5:219-26.
61. Jaton, K., Peter, O., Raoult, D., Tissot J.-D., Greub, G. (2013) Development of a high throughput PCR to detect *Coxiella burnetii* and its applications in a diagnostic laboratory over a 7-year period. *New Microbes and New Infections* 1:6-12.
62. Fournier, P., Raoult, D. (2003) Comparison of PCR and Serology Assays for Early Diagnosis of Acute Q Fever. *Journal of Clinical Microbiology*, November 2003, p. 5094-5098 Vol. 41, No 11.

63. Fournier, P., Marrie, T., Raoult, D. (1998) Diagnosis of Q Fever. *Journal of Clinical Microbiology*, July 1998, p. 1823-1834 Vol. 36, No 7.
64. Fenollar, F., Fournier, P., Raoult, D. (2004) Molecular Detection of *Coxiella burnetii* in the Sera of Patients with Q Fever Endocarditis or Vascular Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, November 2004, p. 4919-4924 Vol. 42, No 11.